Sp. zn. sukls256666/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LAMOTRIX 25 mg tablety

LAMOTRIX 50 mg tablety

LAMOTRIX 100 mg tablety

LAMOTRIX 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta přípravku LAMOTRIX 25 mg obsahuje 25 mg lamotriginu.

Jedna tableta přípravku LAMOTRIX 50 mg obsahuje 50 mg lamotriginu.

Jedna tableta přípravku LAMOTRIX 100 mg obsahuje 100 mg lamotriginu.

Jedna tableta přípravku LAMOTRIX 200 mg obsahuje 200 mg lamotriginu.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy

Jedna tableta přípravku LAMOTRIX 25 mg obsahuje 24,7 mg monohydrátu laktózy.

Jedna tableta přípravku LAMOTRIX 50 mg obsahuje 49,4 mg monohydrátu laktózy.

Jedna tableta přípravku LAMOTRIX 100 mg obsahuje 98,8 mg monohydrátu laktózy.

Jedna tableta přípravku LAMOTRIX 200 mg obsahuje 197,6 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

LAMOTRIX 25 mg: Béžové, kulaté, ploché tablety o průměru 6 mm s vyražením „MC“ na jedné straně.

LAMOTRIX 50 mg: Béžové, kulaté, ploché tablety o průměru 8 mm s půlicí rýhou.

LAMOTRIX 100 mg: Béžové, kulaté, ploché tablety o průměru 9,5 mm s půlicí rýhou.

LAMOTRIX 200 mg: Béžové, kulaté, ploché tablety o průměru 12,7 mm s půlicí rýhou.

Tablety lze dělit na dvě stejné poloviny, kromě LAMOTRIXU 25 mg, který nemá půlicí rýhu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Epilepsie

Dospělí a mladiství od 13 let

- Přídatná léčba nebo monoterapie epilepsie s parciálními a generalizovanými záchvaty, včetně tonicko-klonických záchvatů
- Záchvaty spojené s Lennox-Gastautovým syndromem. LAMOTRIX se podává jako přídatná léčba, ale u Lennox-Gastautova syndromu může být úvodním antiepileptickým lékem (AED).

Děti a mladiství od 2 do 12 let

- Přídatná léčba epilepsie s parciálními a generalizovanými záchvaty, včetně tonicko-klonických záchvatů a záchvatů spjatých s Lennox-Gastautovým syndromem
- Monoterapie u záchvatů typu absencí

Bipolární porucha

Dospělí od 18 let

- Prevence epizod poruchy nálad u pacientů s bipolární poruchou typu I, kteří mají zkušenost hlavně s depresivními epizodami (viz bod 5.1).

LAMOTRIX není indikován k akutní léčbě epizod mánie a deprese.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Tablety přípravku LAMOTRIX se mají polykat celé, nemají se žvýkat, nebo drtit.

Dávkování

Jestliže se vypočtená dávka lamotriginu (např. k léčbě dětí s epilepsií nebo pacientů s hepatální dysfunkcí) nerovná určitému počtu celých tablet, má se podávat dávka zaokrouhlená na nejbližší nižší počet celých tablet.

Znovuzahájení léčby

Při znovuzahájení léčby u pacientů, kteří z jakéhokoliv důvodu přestali LAMOTRIX užívat, má předepisující lékař posoudit potřebu zvyšování dávky až po dávku udržovací, protože s vysokými úvodními dávkami a s překročením doporučeného postupného zvyšování dávek lamotriginu je spojeno riziko závažné vyrážky (viz bod 4.4). Čím delší je časový interval od poslední dávky, tím opatrněji má zvyšování dávek k dávce udržovací probíhat. Pokud je interval od ukončení podávání lamotriginu delší než pět poločasů (viz bod 5.2), LAMOTRIX má být zvyšován na udržovací dávku podle příslušného schématu.

Doporučuje se, aby LAMOTRIX nebyl znovu podáván pacientům, kterým byla léčba ukončena z důvodu vyrážky spojené s léčbou lamotriginem, pokud očekávaný přínos jasně nepřeváží nad možným rizikem.

Epilepsie

Doporučené zvyšování dávek a udržovací dávky pro dospělé a mladistvé od 13 let (Tabulka 1) a pro děti a mladistvé od 2 do 12 let (tabulka 2) jsou uvedené níže. Z důvodu rizika vzniku vyrážky se nemá úvodní dávka a následné zvyšování dávky překročit (viz bod 4.4).

Pokud jsou vysazeny souběžné AED, nebo pokud jsou do léčebného režimu obsahujícího lamotrigin zařazeny jiné AED/léčivé přípravky, má se zvážit možný účinek na farmakokinetiku lamotriginu (viz bod 4.5).

Tabulka 1: Dospělí a mladiství od 13 let - doporučený léčebný režim u epilepsie

Léčebný režim	1. a 2. týden	3. a 4. týden	Obvyklá udržovací dávka
Monoterapie	25 mg/den (jednou denně)	50 mg/den (jednou denně)	100–200 mg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách) K dosažení udržovací dávky lze denní dávku

Léčebný režim	1. a 2. týden	3. a 4. týden	Obvyklá udržovací dávka
			postupně zvyšovat každý týden až každé dva týdny o 50 až 100 mg, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Někteří pacienti vyžadují k dosažení požadované odpovědi denní dávku 500 mg.
Přídatná terapie S valproátem (inhibitor lamotriginové glukuronidace - viz bod 4.5)			
Tento dávkovací režim má být použit s valproátem bez ohledu na další současně podávanou léčbu	12,5 mg/den (podává se 25 mg obden)	25 mg/den (jednou denně)	100–200 mg (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách) K dosažení udržovací dávky lze denní dávku postupně zvyšovat každý týden až každé dva týdny o maximálně 25 až 50 mg, dokud není dosaženo optimální odpovědi.
Přídatná terapie BEZ valproátu a S induktory lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5)			
Tento dávkovací režim má být použit bez valproátu, ale s: fenytoinem karbamazepinem fenobarbitalem primidonem rifampicinem lopinavirem/ritonavirem	50 mg/den (jednou denně)	100 mg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	200–400 mg (rozděleně ve dvou dílčích dávkách) K dosažení udržovací dávky lze denní dávku postupně zvyšovat každý týden až každé dva týdny o 100 mg, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Někteří pacienti vyžadují k dosažení požadované odpovědi denní dávku 700 mg.
Přídatná terapie BEZ valproátu a BEZ induktorů lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5)			
Tento dávkovací režim má být použit s jinými přípravky, které výrazně neinhibují, nebo neindukují	25 mg/den (jednou denně)	50 mg/den (jednou denně)	100–200 mg (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)

Léčebný režim	1. a 2. týden	3. a 4. týden	Obvyklá udržovací dávka
glukuronidaci lamotriginu.			K dosažení udržovací dávky lze denní dávku postupně zvyšovat každý týden až každé dva týdny o 50 až 100 mg dokud není dosaženo optimální odpovědi.
U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých není v současnosti známá farmakokinetická interakce s lamotriginem (viz bod 4.5), se má léčebný režim lamotriginu užívat způsobem doporučeným pro kombinaci lamotriginu s valproátem.			

*Tabulka 2: Děti a mladiství ve věku od 2 do 12 let - doporučený léčebný režim u epilepsie (vyjádřený jako celkové denní dávky v mg/kg tělesné hmotnosti/den)***

Léčebný režim	1. a 2. týden	3. a 4. týden	Obvyklá udržovací dávka
Monoterapie u záchvatů v podobě absencí	0,3 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	0,6 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	1–15 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně do dvou denních dávek) K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvýšené o maximálně 0,6 mg/kg/den každý týden nebo každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Maximální udržovací dávka je 200 mg/den.
Přídatná terapie S valproátem (inhibitor lamotriginové glukuronidace - viz bod 4.5)			
Tento dávkovací režim má být použít s valproátem bez ohledu na další současně podávanou léčbu	0,15 mg/kg/den* (jednou denně)	0,3 mg/kg/den* (jednou denně)	1–5 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně do dvou denních dávek) K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvýšené o maximálně 0,3 mg/kg každý týden nebo každé dva týdny dokud není dosaženo optimální odpovědi, s maximální udržovací

Léčebný režim	1. a 2. týden	3. a 4. týden	Obvyklá udržovací dávka
			dávkou do 200 mg/den.
Přídatná terapie BEZ valproátu a S induktory lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5)			
Tento dávkovací režim má být použit bez valproátu, ale s: fenytoinem karbamazepinem fenobarbitalem primidonem rifampicinem lopinavirem/ritonavirem	0,6 mg/kg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	1,2 mg/kg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	5–15 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně do dvou denních dávek) K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvýšené o maximálně 1,2 mg/kg každý týden nebo každé dva týdny až do dosažení optimální odpovědi, s maximální udržovací dávkou do 400 mg/den.
Přídatná terapie BEZ valproátu a BEZ induktorů lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5)			
Tento dávkovací režim má být použit s jinými přípravky, které výrazně neinhibují, nebo indukují glukuronidaci lamotriginu.	0,3 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	0,6 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	1–10 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně do dvou denních dávek) K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvýšené o maximálně 0,6 mg/kg každý týden nebo každé dva týdny až do dosažení optimální odpovědi, s maximální udržovací dávkou do 200 mg/den.
U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých není v současnosti známá farmakokinetická interakce s lamotriginem (viz bod 4.5), se má léčebný režim lamotriginu užívat způsobem doporučeným pro kombinaci lamotriginu s valproátem.			
* Pokud je vypočtená denní dávka u pacientů užívajících valproát 1 mg a více, ale méně než 2 mg, lze použít jinou dostupnou formu lamotriginu 2 mg užívanou v prvních dvou týdnech obden. Pokud je vypočtená denní dávka u pacientů užívajících valproát menší než 1 mg, LAMOTRIX se nemá podávat.			
** Pokud nelze vypočtené dávky lamotriginu dosáhnout pomocí celých tablet, dávka má být zaokrouhlena dolů na nejbližší celou tabletu.			

Aby se u dětí zajistily přesné terapeutické dávky, je nutné průběžně sledovat tělesnou hmotnost a při její změně revidovat dávkování. Je pravděpodobné, že pacienti ve věku dvou až šesti let budou potřebovat udržovací dávky na horní hranici doporučeného dávkového rozmezí.

Je-li při přídavné léčbě dosaženo kontroly epilepsie, současné užívání antiepileptik může být ukončeno a pacienti mohou pokračovat v monoterapii přípravkem LAMOTRIX.

Děti ve věku do 2 let

Údaje o účinnosti a bezpečnosti podávání lamotriginu jako přídatné léčby epilepsie s parciálními záchvaty dětem ve věku od 1 měsíce do 2 let jsou omezené (viz bod 4.4). Nejsou k dispozici žádná data o podávání u dětí do 1 měsíce. LAMOTRIX se tedy nedoporučuje podávat dětem do 2 let. Přesto, pokud je na základě klinické potřeby rozhodnuto přípravek podat, je třeba věnovat pozornost informacím v bodech 4.4, 5.1 a 5.2.

Bipolární porucha

Doporučené zvyšování dávek a udržovací dávky u dospělých pacientů od 18 let jsou uvedeny v tabulkách níže. Přechodný režim zahrnuje zvyšování dávek lamotriginu k udržovací stabilizující dávce za více než šest týdnů (viz Tabulka 3), po které jiné psychotropní přípravky a/nebo antiepileptika mohou být vysazeny, je-li to z klinického hlediska indikováno (viz Tabulka 4). Úprava dávky následující po přidání dalších psychotropních přípravků a/nebo antiepileptik je rovněž uvedena níže (viz Tabulka 5). Vzhledem k riziku výskytu kopřivky se úvodní dávka a následné zvyšování dávky nemá překročit (viz bod 4.4).

Tabulka 3: Dospělí od 18 let - doporučené zvyšování dávek až po celkovou denní stabilizující dávku u léčených pro bipolární poruchu

Léčebný režim	1. a 2. týden	3. a 4. týden	5. týden	Stabilizující dávka (6. týden)*
Monoterapie s lamotriginem NEBO přídatnou terapií BEZ valproátu a BEZ induktorů lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5)				
Tento dávkovací režim má být použit s jinými přípravky, které výrazně neinhibují, nebo neindukují glukuronidaci lamotriginu.	25 mg/den (jednou denně)	50 mg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	100 mg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	200 mg/den - obvyklá cílová dávka pro optimální odpověď (jednou denně, nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách) Dávky v rozmezí 100–400 mg/den byly použity v klinických studiích)
Přídavná terapie S valproátem (inhibitor lamotriginové glukuronidace - viz bod 4.5)				
Tento dávkovací režim má být použit s valproátem bez ohledu	12,5 mg/den (podává se 25 mg obden)	25 mg/den (jednou denně)	50 mg/den (jednou denně nebo rozděleně	100 mg/den - obvyklá cílová dávka pro

na další současně podávanou léčbu			ve dvou dílčích dávkách)	optimální odpověď (jednou denně, nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách) Maximální denní dávka 200 mg může být podána v závislosti na klinické odpovědi
Přídavná terapie BEZ valproátu a S induktory lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5)				
Tento dávkovací režim má být použit bez valproátu, ale s: fenytoinem karbamazepinem fenobarbitalem primidonem rifampicinem lopinavirem/ritonavirem	50 mg/den (jednou denně)	100 mg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	200 mg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	V 6. týdnu 300 mg/den a je-li potřeba, dávka se zvýší v 7. týdnu na obvykle cílovou dávku 400 mg/den k dosažení optimální odpovědi (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)
U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známa (viz bod 4.5), se má zvyšovat dávkování lamotriginu způsobem doporučeným pro kombinaci lamotriginu s valproátem.				

* cílová stabilizační dávka závisí na klinické odpovědi

Tabulka 4: Dospělí od 18 let - udržovací stabilizující celková denní dávka u bipolární poruchy po vysazení souběžné léčby

Jakmile je dosažena cílová udržovací stabilizující denní dávka, ostatní přípravky mohou být vysazeny, jak je ukázáno níže.

Léčebný režim	Současná stabilizující dávka lamotriginu (před vysazením)	1. týden (začátek vysazování léčby)	2. týden	3. týden a další*
Vysazování léčby valproátem (inhibitor lamotriginové glukuronidace - viz bod 4.5), závisející na původní dávce lamotriginu:				
Když je valproát vysazen, zdvojnásobí se stabilizující dávka,	100 mg/den	200 mg/den	Udržovací dávka (200 mg/den) (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	

nepřekračuje se zvýšení o více než 100 mg/týden	200 mg/den	300 mg/den	400 mg/den	Udržovací dávka (400 mg/den)
Vysazování induktorů lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5), závisející na původní dávce lamotriginu:				
Tento dávkovací režim má být použit při vysazení: fenytoinu karbamazepinu fenobarbitalu primidonu rifampicinu lopinaviru/ritonaviru	400 mg/den	400 mg/den	300 mg/den	200 mg/den
	300 mg/den	300 mg/den	225 mg/den	150 mg/den
	200 mg/den	200 mg/den	150 mg/den	100 mg/den
Vysazování přípravků, které významně NEinhibují nebo NEindukují lamotriginovou glukuronidaci (viz bod 4.5)				
Tento dávkovací režim má být použit s jinými přípravky, které výrazně neinhibují, nebo neindukují glukuronidaci lamotriginu	Udržovat cílovou dávku dosaženou při eskalaci dávky (dávka 200 mg/den rozdělená ve dvou dílčích dávkách) (dávkovací rozmezí 100–400 mg/den)			
U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známá (viz bod 4.5), je doporučený režim léčby lamotriginem tento: zpočátku udržovat stávající dávku a léčbu lamotriginem upravovat v závislosti na klinické odpovědi.				

* Je-li třeba, může být dávka zvýšena až na 400 mg/den.

Tabulka 5: Dospělí od 18 let - nastavení denní dávky lamotriginu po přidání jiných přípravků u bipolární poruchy

S nastavením denní dávky lamotriginu při přidání jiných přípravků nejsou klinické zkušenosti. Nicméně na základě interakčních studií s jinými přípravky byla vytvořena následující doporučení:

Léčebný režim	Současná stabilizující dávka lamotriginu (před nasazením přídavné léčby)	1. týden (začátek s přídavnou léčbou)	2. týden	3. týden a další
Přidání valproátu (inhibitor lamotriginové glukuronidace - viz bod 4.5), závisející na původní dávce lamotriginu:				
Tento dávkovací režim má být použit s valproátem bez ohledu na další	200 mg/den	100 mg/den	Udržovací dávkování (100 mg/den)	
	300 mg/den	150 mg/den	Udržovací dávkování (150 mg/den)	

současně podávanou léčbu	400 mg/den	200 mg/den	Udržovací dávkování (200 mg/den)	
Přidání induktorů lamotriginové glukuronidace pacientům NEužívajícím valproát (viz bod 4.5), závisející na původní dávce lamotriginu:				
Tento dávkovací režim má být použit při přidání následujících látek bez valproátu: fenytoinu karbamazepinu fenobarbitalu primidonu rifampicinu lopinaviru/ritonaviru	200 mg/den	200 mg/den	300 mg/den	400 mg/den
	150 mg/den	150 mg/den	225 mg/den	300 mg/den
	100 mg/den	100 mg/den	150 mg/den	200 mg/den
Přidání přípravků BEZ signifikantní inhibice nebo indukce glukuronidaci lamotriginu (viz bod 4.5):				
Tento dávkovací režim má být použit při přidání přípravků, které výrazně neinhibují nebo neindukují glukuronidaci lamotriginu	Udržovat cílovou dávku dosaženou při eskalaci dávky (200 mg/den; dávkovací rozmezí 100–400 mg/den)			
U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známá (viz bod 4.5), se má léčebný režim dávkování lamotriginu řídit způsobem doporučeným pro kombinaci lamotriginu s valproátem.				

Ukončení podávání lamotriginu u pacientů s bipolární poruchou

Při náhlém vysazení lamotriginu se v klinických studiích v porovnání s placebem neprokázal zvýšený výskyt, závažnost nebo počet typů nežádoucích účinků, proto pacienti s bipolární poruchou mohou ukončit léčbu bez postupného snižování dávek.

Děti a mladiství do 18 let

LAMOTRIX se nedoporučuje podávat dětem do 18 let, protože randomizovaná vyřazovací studie nedemonstrovala významnou účinnost a ukázala zvýšené hlášení suicidality (viz body 4.4 a 5.1).

OBECNÁ DOPORUČENÍ PRO DÁVKOVÁNÍ PŘÍPRAVKU LAMOTRIX U ZVLÁŠTNÍCH SKUPIN PACIENTŮ

Ženy užívající hormonální antikoncepci

U kombinace ethinylestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) bylo prokázáno přibližně dvojnásobné zvýšení clearance lamotriginu vedoucí ke sníženým hladinám lamotriginu. Po titraci může být potřeba vyšší udržovací dávka lamotriginu (až dvojnásobně) k docílení maximální terapeutické odpovědi. V průběhu týdne bez medikace ("týden bez tablet") bylo pozorováno dvojnásobné zvýšení hladiny

lamotriginu. Není možné vyloučit výskyt na dávce závislých nežádoucích účinků. Proto se jako léčba první volby má zvážit antikoncepce nezahrnující týden bez medikace (např. kontinuální hormonální antikoncepce nebo nehormonální metody antikoncepce, viz body 4.4 a 4.5).

Začátek léčby hormonální antikoncepcí u pacientek, které již užívají udržovací dávky lamotriginu a NEužívají induktory lamotriginové glukuronidace

Ve většině případů je třeba udržovací dávku lamotriginu zvýšit až na dvojnásobek (viz body 4.4 a 4.5). Doporučuje se, aby se od doby zahájení podávání hormonální antikoncepce dávka lamotriginu zvýšila každý týden o 50 až 100 mg/den, podle individuální klinické odpovědi. Zvyšování dávky nemá být rychlejší, pokud klinická odpověď nepodpoří výraznější zvýšení. Pro potvrzení, že je udržována původní koncentrace lamotriginu, lze provést stanovení plazmatických koncentrací lamotriginu před a po zahájení užívání hormonální antikoncepce. Je-li to nutné, dávka má být upravena. Ženám užívajícím hormonální antikoncepci, jejíž režim zahrnuje jeden týden bez léčby ("týden bez tablet"), má být monitorování plazmatické hladiny lamotriginu provedeno během 3. týdne aktivní léčby, tj. v 15. až 21. den cyklu antikoncepce. Proto se jako léčba první volby má zvážit antikoncepce nezahrnující týden bez medikace (např. kontinuální hormonální antikoncepce nebo nehormonální metody antikoncepce, viz body 4.4 a 4.5).

Ukončení léčby hormonální antikoncepcí u pacientek, které již užívají udržovací dávky lamotriginu a NEužívají induktory lamotriginové glukuronidace

Ve většině případů je třeba udržovací dávku lamotriginu snížit až o 50 % (viz body 4.4 a 4.5). Doporučuje se postupné snižování denní dávky lamotriginu o 50–100 mg každý týden (rychlostí nepřesahující 25 % celkové denní dávky týdně) během tří týdnů, jestliže klinická odpověď nenaznačuje jinak. Měření plazmatických koncentrací lamotriginu před a po ukončení užívání hormonální antikoncepce může být bráno jako potvrzení udržení původní koncentrace lamotriginu. Ženám, které si přejí ukončit užívání hormonální antikoncepce zahrnující jeden týden bez léčby ("týden bez tablet"), má být provedeno monitorování plazmatické hladiny lamotriginu během 3. týdne aktivní léčby, tj. v 15. až 21. den cyklu antikoncepce. Vzorky pro posouzení hladin lamotriginu po trvalém ukončení užívání antikoncepčních tablet nemají být odebírány v průběhu prvního týdne po ukončení antikoncepce.

Začátek léčby lamotriginem u pacientek, které již užívají hormonální antikoncepci

Zvyšování dávky má sledovat normální doporučené dávkování popsané v tabulkách.

Zahájení a ukončení léčby hormonální antikoncepcí u pacientek, které již užívají udržovací dávky lamotriginu a UŽÍVAJÍ induktory lamotriginové glukuronidace

Přizpůsobení doporučené udržovací dávky lamotriginu nemusí být potřebné.

Užívání s atazanavirem/ritonavirem

Pokud se lamotrigin přidává k zavedené léčbě atazanavirem/ritonavirem, není nutná žádná úprava doporučeného postupného zvyšování dávky lamotriginu. U pacientů, kteří již dostávají udržovací dávky lamotriginu a neužívají induktory glukuronidace, může být nutné dávku lamotriginu zvýšit, pokud se k léčbě přidává atazanavir/ritonavir, nebo snížit, pokud se atazanavir/ritonavir vysazuje. Před a v průběhu 2 týdnů po zahájení nebo ukončení léčby atazanavirem/ritonavirem je třeba provádět kontroly hladiny lamotriginu v plazmě, aby bylo možné sledovat, zda není nutné dávku lamotriginu upravit (viz bod 4.5).

Užívání s lopinavirem/ritonavirem

Pokud se lamotrigin přidává k zavedené léčbě lopinavirem/ritonavirem, není nutná žádná úprava doporučeného postupného zvyšování dávky lamotriginu. U pacientů, kteří již dostávají udržovací dávky lamotriginu a neužívají induktory glukuronidace, může být nutné dávku lamotriginu zvýšit, pokud se k léčbě přidává lopinavir/ritonavir, nebo snížit, pokud se lopinavir/ritonavir vysazuje. Před a v průběhu 2 týdnů po zahájení nebo ukončení léčby lopinavirem/ritonavirem je třeba provádět kontroly hladiny lamotriginu v plazmě, aby bylo možné sledovat, zda není nutné dávku lamotriginu upravit (viz bod 4.5).

Starší pacienti (>65 let)

Doporučené dávkování není třeba upravovat. Farmakokinetika lamotriginu není v této věkové skupině významně odlišná od farmakokinetiky u dospělé populace (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Počáteční, zvyšované i udržovací dávky mají být obecně sníženy přibližně o 50 % u pacientů se středně těžkou jaterní dysfunkcí (stupeň B podle Child-Pughovy klasifikace) a o přibližně 75 % u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (stupeň C podle Child-Pughovy klasifikace). Zvyšované a udržovací dávky mají být upraveny podle klinické odezvy (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Při podávání lamotriginu pacientům s onemocněním ledvin je třeba opatrnost.

U pacientů s terminálním stádiem renálního selhání je při stanovení počáteční dávky lamotriginu třeba zohlednit stávající medikaci. U pacientů s výrazným snížením renálních funkcí mohou být účinné snížené udržovací dávky (viz bod 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Perorální podání

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

EKG typu Brugada a další abnormality srdečního rytmu a převodního systému

U pacientů léčených lamotriginem byly hlášeny arytmogenní abnormality úseku ST-T a typickým EKG typu Brugada. Na základě nálezů *in vitro* by lamotrigin mohl potenciálně zpomalit komorové vedení (rozšířit QRS) a indukovat proarytmii v terapeuticky relevantních koncentracích u pacientů se srdečním onemocněním. Lamotrigin se chová jako slabé antiarytmikum třídy IB s přidruženými potenciálními riziky závažných nebo fatálních srdečních příhod. Souběžné užívání jiných blokátorů sodíkových kanálů může dále zvýšit riziko proarytmie a zpoždění komorového vedení (viz bod 5.3). Při terapeutických dávkách až do 400 mg/den lamotrigin nezpomalil komorové vedení (nerozšířil QRS) ani nezpůsobil prodloužení QT intervalu u zdravých jedinců v důkladné studii QT. U pacientů s klinicky významným strukturálním nebo funkčním srdečním onemocněním, jako je syndrom Brugadových nebo jiné srdeční kanálopatie, srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, srdeční blokáda nebo komorové arytmie, se má použití lamotriginu pečlivě zvážit. Pokud je lamotrigin u těchto pacientů klinicky opodstatněný, je třeba před zahájením léčby zvážit konzultaci s kardiologem.

Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH)

U pacientů užívajících lamotrigin byla hlášena HLH (viz bod 4.8). HLH je charakterizována známkami a příznaky jako jsou horečka, vyrážka, neurologické příznaky, hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, cytopenie, vysoká hladina feritinu v séru, hypertriglyceridemie a abnormality funkce jater a koagulace. Obecně se symptomy vyskytují během 4 týdnů od zahájení léčby, HLH může být život ohrožující.

Při léčbě lamotriginem mají být pacienti informováni o příznacích spojených s HLH a mají být poučeni, že v případě výskytu těchto příznaků, mají ihned vyhledat lékařskou pomoc.

Pacienti, u nichž se tyto známky a příznaky vyvinuly, musí být okamžitě vyšetřeni a zvážena diagnóza HLH. Podávání lamotriginu má být okamžitě přerušeno, pokud nebude možné stanovit jinou příčinu.

Kožní vyrážka

Byly hlášeny nežádoucí kožní reakce, jež se obvykle vyskytly v průběhu prvních osmi týdnů po zahájení terapie lamotriginem. Ve většině případů šlo o mírné a samovolně odeznívající vyrážky, byly však hlášeny také závažné kožní reakce vyžadující hospitalizaci a ukončení podávání lamotriginu.

Tyto reakce zahrnují potenciálně život ohrožující vyrážky, jako jsou Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS), také známá jako hypersensitivní syndrom (HSS) (viz bod 4.8).

Incidence závažných kožních reakcí ve studiích u dospělých s epilepsií byla při užívání doporučených dávek lamotriginu přibližně 1 : 500. Asi polovina z těchto případů byla hlášena jako Stevens-Johnsonův syndrom (1 z 1000 pacientů). V klinických studiích u pacientů s bipolární poruchou byla incidence závažné vyrážky přibližně 1 : 1000.

U dětí je riziko závažných kožních reakcí vyšší než u dospělých. Dostupná data z několika studií naznačují, že incidence kožních reakcí vyžadujících hospitalizaci je u dětí s epilepsií 1 : 300 až 1 : 100.

Výskyt vyrážky u dětí může být mylně interpretován jako vyrážka infekčního původu, a proto je zapotřebí, aby u dětí, u kterých se během prvních osmi týdnů terapie lamotriginem objeví vyrážka a horečka, lékaři pomýšleli na možnost reakce na lamotrigin.

Dále se celkové riziko kožní vyrážky zdá být úzce spojeno s:

- vysokými počátečními dávkami lamotriginu a překročením doporučeného schématu zvyšování dávky (viz bod 4.2)
- souběžným podáváním valproátu (viz bod 4.2)

Pozornost je třeba i při léčbě pacientů s anamnézou alergických reakcí nebo kožní vyrážky po jiných antiepilepticích, neboť frekvence výskytu nezávažné kožní vyrážky po léčbě lamotriginem byla u těchto pacientů asi třikrát vyšší než u pacientů bez této anamnézy.

Bylo prokázáno, že alela HLA-B*1502 u jedinců asijského (především čínského (národnost Han) a thajského) původu je spojena s rizikem vzniku SJS/TEN při léčbě lamotriginem. Pokud je známo, že tito pacienti jsou pozitivní na HLA-B*1502, použití lamotriginu je třeba pečlivě zvážit.

Všichni pacienti (dospělí i děti), u nichž se vyskytne kožní vyrážka, musí být neprodleně vyšetřeni. Léčbu lamotriginem je nutno ihned přerušit a nezačínat s ní, pokud není jednoznačně doloženo, že vyrážka není spojena s léčbou lamotriginem. Doporučuje se, aby lamotrigin nebyl opět podán pacientům, kterým bylo ukončeno podávání lamotriginu z důvodu výskytu vyrážky vzniklé při léčbě lamotriginem, pokud případný přínos jednoznačně nepřevyšuje možné riziko. Pokud dojde po užití lamotriginu u pacienta k rozvoji SJS, TEN nebo DRESS, lamotrigin nesmí být u tohoto pacienta nikdy znovu nasazen.

Vyrážka byla také hlášena jako součást DRESS, rovněž známého jako syndrom přecitlivělosti. Tento stav je charakterizován proměnlivým obrazem systémových příznaků včetně horečky, lymfadenopatie, faciálního edému, hematologických a jaterních abnormalit a aseptické meningitidy (viz bod 4.8). Syndrom vykazuje široké spektrum klinické závažnosti a může vzácně vést k diseminované intravaskulární koagulaci a vícečetnému orgánovému selhání. Je důležité zmínit, že časná manifestace přecitlivělosti (např. horečka a lymfadenopatie) se může vyskytnout bez viditelné kožní vyrážky. Vzniknou-li tyto příznaky a symptomy, má být pacient okamžitě vyšetřen, a jestliže nelze prokázat jejich jinou příčinu, LAMOTRIX má být vysazen.

Aseptická meningitida byla ve většině případů po vysazení léku reverzibilní, ale v mnoha případech se při opakované expozici lamotriginu znovu objevila. Opakovaná expozice vedla k rychlému návratu příznaků, které byly často závažnější. Pacientům, kteří ukončili léčbu z důvodu aseptické meningitidy související s předchozí léčbou lamotriginem, se lamotrigin nemá znovu podávat.

Rovněž byly hlášeny fotosenzitivní reakce spojené s užíváním lamotriginu (viz bod 4.8). V několika případech k této reakci došlo při vysoké dávce (400 mg či vyšší), po zvýšení dávky nebo rychlé titraci směrem nahoru. Pokud je podezření na fotosenzitivitu spojenou s lamotriginem u pacienta vykazujícího známky fotosenzitivity (jako je nadměrné spálení od slunce), je třeba zvážit přerušení léčby. Jestliže se pokračování v léčbě lamotriginem považuje za klinicky odůvodněné, má být pacientovi doporučeno, aby se nevystavoval slunečnímu záření a umělému UV záření a přijal ochranná opatření (např. aby používal ochranný oděv a opalovací krém).

Klinické zhoršení a riziko sebevraždy

Během léčby antiepileptiky v některých indikacích byly u některých pacientů hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Meta-analýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku není znám a dostupná data nevylučují možnost zvýšeného rizika u lamotriginu.

Proto u pacientů mají být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a má být zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování, mají vyhledat lékařskou pomoc.

U pacientů s bipolární poruchou může dojít ke zhoršování příznaků deprese a/nebo k náhlému vzniku suicidality bez ohledu na to, zda užívají nebo neužívají přípravky k léčbě bipolární poruchy, včetně LAMOTRIXU. Proto pacienti užívající LAMOTRIX k léčbě bipolární poruchy mají být pečlivě sledování se zaměřením na klinické zhoršení (včetně vzniku nových příznaků) a suicidalitu, hlavně na začátku léčby nebo v době změny dávky. Někteří pacienti, zvláště s anamnézou sebevražedného chování nebo myšlenek, mladí dospělí a pacienti, u kterých se před začátkem léčby významnou měrou vyskytují sebevražedné představy, jsou vystaveni většímu riziku sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů, a proto mají být během léčby pečlivě sledováni.

U pacientů, u kterých dochází ke klinickému zhoršení (včetně vzniku nových příznaků) a/nebo náhlému vzniku sebevražedných představ/chování zvláště, když jsou tyto příznaky závažné, vznikly náhle nebo nebyly pozorovány jako pacientovy původní příznaky, je třeba zvážit změnu léčebného režimu včetně možnosti ukončení podávání přípravku.

Hormonální antikoncepce

Vliv hormonální antikoncepce na účinnost lamotriginu

Při použití kombinace ethinylestradiol/levonorgestrel (30 μg/150 μg) bylo prokázáno přibližně dvojnásobné zvýšení clearance lamotriginu vedoucí ke sníženým hladinám lamotriginu (viz bod 4.5). Snížení hladin lamotriginu bylo spojeno se ztrátou kontroly záchvatů. Po titraci může být nutná vyšší udržovací dávka lamotriginu (až dvojnásobně) k docílení maximální terapeutické odpovědi. Při ukončení hormonální antikoncepce může být clearance lamotriginu poloviční. Zvýšení koncentrace lamotriginu může být spojeno s nežádoucími příhodami závislými na dávce. Pacienti mají být sledováni s ohledem na tuto skutečnost.

U žen, které ještě neužívají induktor lamotriginové glukuronidace, a které užívají hormonální antikoncepci zahrnující týden bez medikace („týden bez tablet“), dojde k postupnému přechodnému zvýšení hladin lamotriginu v průběhu tohoto týdne (viz bod 4.2). Kolísání hladin lamotriginu v tomto řádu může být spojeno s nežádoucími účinky. Proto má být zváženo podávání hormonální antikoncepce bez týdne bez medikace jako léčba první volby (např. kontinuální hormonální antikoncepce nebo nehormonální metody).

Interakce mezi jinými druhy perorální antikoncepce nebo léčbou HRT a lamotriginem nebyly sledovány, ale mohou podobně ovlivnit farmakokinetické parametry lamotriginu.

Vliv lamotriginu na účinnost hormonální antikoncepce

V interakční klinické studii na 16 zdravých dobrovolnicích bylo prokázáno, že při kombinaci lamotriginu a hormonální antikoncepce (kombinace ethinylestradiol/ levonorgestrel) došlo k mírnému zvýšení clearance levonorgestrelu a změně plazmatické hladiny FSH a LH (viz bod 4.5). Dopad těchto změn na ovariální ovulační aktivitu není znám. Avšak není možné vyloučit, že tyto změny mohou vést ke snížení účinnosti antikoncepce u některých pacientek užívajících hormonální preparáty spolu s lamotriginem. Pacientky proto mají být poučeny, aby okamžitě hlásily změny menstruačního cyklu, jako je menstruační krvácení mimo obvyklé období.

Dihydrofolátreduktáza

Lamotrigin je slabým inhibitorem dihydrofolátreduktázy, proto při dlouhodobé terapii existuje možnost interference s metabolismem folátů (viz bod 4.6). Během sledované jednoroční aplikace však lamotrigin u lidí nevyvolal významné změny koncentrace hemoglobinu, průměrného objemu erytrocytů ani koncentrace folátů v séru nebo v erytrocytech. Významné změny koncentrace folátů v erytrocytech lamotrigin nevyvolal ani během pětileté aplikace.

Renální selhání

Ve studiích s jednorázovými dávkami lamotriginu subjektům s terminálním renálním selháním nebyly zjištěny významně odlišné plasmatické koncentrace lamotriginu. U pacientů s renálním selháním je však nutné očekávat kumulaci glukuronidovaných metabolitů lamotriginu, a proto je při léčbě těchto nemocných potřebná zvláštní opatrnost.

Pacienti užívající jiné přípravky obsahující lamotrigin

Bez doporučení lékaře nelze podávat přípravek LAMOTRIX pacientům léčeným jinými přípravky obsahujícími lamotrigin.

Vývoj u dětí

Údaje o vlivu lamotriginu na růst, sexuální dospívání, kognitivní a emocionální vývoj a na vývoj chování u dětí nejsou k dispozici.

Bezpečnost spojená s epilepsií

Tak jako u ostatních antiepileptik, náhlé ukončení podávání LAMOTRIXU může znovu vyvolat záchvaty (rebound). Pokud nejsou bezpečnostní důvody k náhlému vysazení (například vyrážka), má se dávka LAMOTRIXU snižovat postupně v průběhu dvou týdnů.

Existují literární údaje o tom, že těžké konvulzivní záchvaty, včetně *status epilepticus*, mohou vést k rabdomyolýze, multiorgánové dysfunkci a diseminované intravaskulární koagulaci, někdy s fatálním koncem. Podobné případy se vyskytly v souvislosti s léčbou lamotriginem.

Může být pozorováno klinicky významné zhoršení četností křečí místo zlepšení. U pacientů s více než jedním typem křečí má být zvážen přínos kontroly jednoho typu křečí oproti pozorovanému zhoršení u jiného typu křečí.

Lamotrigin může zhoršit myoklonické křeče.

Údaje naznačují, že klinické odpovědi na kombinaci s enzymovými induktory jsou menší, než na kombinaci s antiepileptikem neindukujícím enzymy. Příčina je neznámá.

U dětí užívajících lamotrigin k léčbě záchvatů typu absencí nemusí být účinnost u všech pacientů trvalá.

Bezpečnost spojená s bipolární poruchou

Děti a mladiství do 18 let

U dětí a mladistvých se závažnou depresivní poruchou a jinými psychiatrickými poruchami je léčba antidepresivy spojená se zvýšeným rizikem výskytu sebevražedného myšlení a chování.

LAMOTRIX obsahuje monohydrát laktózy

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze na dospělých.

Bylo prokázáno, že za metabolismus lamotriginu jsou odpovědné enzymy uridin 5‘-difosfo (UDP)-glukuronyl transferázy (UGT).

Léky, které indukují nebo inhibují glukuronidaci mohou proto zřetelně ovlivnit vylučování lamotriginu. Silné nebo středně silné induktory enzymu cytochrom P450 3A4 (CYP3A4), o kterých je rovněž známo, že indukují UGT, mohou také zvýšit metabolismus lamotriginu.

Tato léčiva, u kterých bylo prokázáno, že mají klinicky významný vliv na metabolismus lamotriginu, jsou uvedena v tabulce 6. Specifické pokyny pro dávkování těchto léčiv jsou uvedeny v bodě 4.2.

Navíc tato tabulka uvádí také léčiva, u nichž bylo prokázáno, že mají malý nebo žádný vliv na hladinu lamotriginu. Obecně se neočekává, že souběžné podávání těchto léčiv bude mít jakýkoli klinický dopad. Je to však třeba zvážit u pacientů, jejichž epilepsie je obzvláště citlivá na kolísání hladiny lamotriginu.

Tabulka 6: Působení jiných přípravků na glukuronidaci lamotriginu

Léčivé přípravky, které zvyšují hladinu lamotriginu	**Léčivé přípravky, které snižují hladinu lamotriginu**	**Účinné látky, které nemají signifikantní inhibiční ani indukční účinek na glukuronidaci lamotriginu**
valproát	fenytoin	oxkarbazepin
	karbamazepin	felbamát
	fenobarbital	gabapentin
	primidon	levetiracetam
	rifampicin	pregabalin
	lopinavir/ritonavir	topiramát
	kombinace ethinylestradiol/levonorgestrel*	zonisamid
	atazanavir/ritonavir*	lithium
		bupropion
		olanzapin
		aripiprazol
		lakosamid
		perampanel
		paracetamol

***** Doporučení pro dávkování viz bod 4.2 a pro ženy užívající hormonální antikoncepci, viz Hormonální antikoncepce v bodě 4.4

Není prokázáno, že by lamotrigin způsoboval klinicky významnou indukci nebo inhibici enzymů cytochromu P450. Lamotrigin může indukovat svou vlastní metabolizaci, avšak tento efekt je mírný a není pravděpodobné, že by měl významné klinické důsledky.

Interakce zahrnující antiepileptika

Valproát, který inhibuje glukuronidaci lamotriginu, zpomaluje metabolismus lamotriginu a přibližně na dvojnásobek prodlužuje průměrný poločas lamotriginu. U pacientů užívajících souběžnou léčbu s valproátem je třeba užít vhodný léčebný režim (viz bod 4.2).

Antiepileptika s vlastnostmi induktorů enzymů cytochromu P450 (jako je fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a primidon) rovněž indukují UGT, a proto urychlují metabolizaci lamotriginu. U pacientů souběžně užívajících léčbu s fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo primidonem je třeba užít vhodný léčebný režim (viz bod 4.2).

U pacientů užívajících karbamazepin byly po doplňkovém zavedení lamotriginové terapie hlášeny nežádoucí příznaky týkající se centrálního nervového systému zahrnující závrať, ataxii, diplopii, rozmazané vidění a nauzeu. Tyto příznaky obvykle ustoupí po snížení dávky karbamazepinu. Podobné účinky byly pozorovány během studií s lamotriginem a oxkarbazepinem u zdravých dospělých dobrovolníků, ale snížené dávkování nebylo zkoumáno.

Z literárních údajů vyplývá, že při užívání lamotriginu v kombinaci s oxkarbazepinem dochází ke snížení hladiny lamotriginu. V prospektivní studii na zdravých dospělých dobrovolnících užívajících dávky 200 mg lamotriginu a 1200 mg oxkarbazepinu se však prokázalo, že oxkarbazepin neovlivňuje metabolizmus lamotriginu a lamotrigin neovlivňuje metabolizmus oxkarbazepinu. Proto u pacientů užívajících souběžnou léčbu s oxkarbazepinem má být použít léčebný režim pro lamotrigin v podpůrné léčbě bez valproátu a bez induktorů lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.2).

Ve studiích na zdravých dospělých dobrovolnících se současné užívání felbamátu (1200 mg dvakrát denně) s lamotriginem (100 mg dvakrát denně po dobu 10 dnů) neprojevilo klinicky významným účinkem na farmakokinetiku lamotriginu.

Na základě retrospektivních analýz plazmatických hladin u pacientů, kteří užívali lamotrigin s gabapentinem nebo pouze lamotrigin, gabapentin nevedl ke zjevné změně clearance lamotriginu.

V průběhu placebem kontrolovaných klinických studií byly posouzeny potenciální lékové interakce mezi levetiracetamem a lamotriginem pomocí sledování plazmatických koncentrací obou látek. Tato data ukazují, že lamotrigin neovlivňuje farmakokinetiku levetiracetamu a levetiracetam neovlivňuje farmakokinetiku lamotriginu.

Plazmatická koncentrace lamotriginu v ustáleném stavu nebyla ovlivněna souběžným podáním pregabalinu (200 mg třikrát denně). Mezi lamotriginem a pregabalinem nedochází k farmakokinetickým interakcím.

Topiramát nezměnil plazmatickou koncentraci lamotriginu. Podání lamotriginu mělo za následek 15% zvýšení koncentrace topiramátu.

Ve studii u pacientů s epilepsií při souběžném užití zonisamidu (200 až 400 mg/den) s lamotriginem (150 až 500 mg/den) po dobu 35 dnů nebyl pozorován signifikantní účinek na farmakokinetiku lamotriginu.

Plazmatické koncentrace lamotriginu nebyly v placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s parciálními záchvaty ovlivněny souběžným podáváním lakosamidu (200, 400 nebo 600 mg/den).

V souhrnné analýze dat získaných ze tří placebem kontrolovaných klinických studiích sledujících podpůrnou léčbu perampanelem u pacientů s parciálními a primárně generalizovanými tonicko-klonickými křečemi, zvýšila nejvyšší hodnocená dávka perampanelu (12 mg/den) vylučování lamotriginu o méně než 10 %.

I když byly hlášeny změny plasmatických koncentrací jiných antiepileptik, v kontrolovaných studiích nebylo zjištěno, že by lamotrigin ovlivňoval plasmatické koncentrace souběžně aplikovaných antiepileptik. Výsledky studií *in vitro* ukazují, že lamotrigin nevytěsňuje jiná antiepileptika z jejich vazby na plasmatické proteiny.

Interakce zahrnující jiné psychoaktivní přípravky

Farmakokinetika lithia podávaného 20 zdravým dobrovolníkům ve formě 2 g bezvodého glukonátu lithia dvakrát denně po dobu šesti dnů nebyla ovlivněna podáním lamotriginu v dávce 100 mg/den.

Opakované perorální podávání bupropionu nemělo statisticky významný efekt na farmakokinetiku jedné dávky lamotriginu u 12 dobrovolníků a vedlo pouze k mírnému vzestupu hodnot AUC glukuronidovaného metabolitu lamotriginu.

Ve studiích na zdravých dospělých dobrovolnících se prokázalo, že 15 mg olanzapinu snižuje AUC lamotriginu průměrně o 24 % a C_{max} o 20 %. Lamotrigin v dávce 200 mg neovlivňuje farmakokinetiku olanzapinu.

Opakované podání perorální dávky lamotriginu 400 mg denně nemělo klinicky statistický efekt na farmakokinetiku jedné dávky 2 mg risperidonu u 14 zdravých dospělých dobrovolníků. Při souběžném užití 2 mg risperidonu a lamotriginem, 12 ze 14 dobrovolníků hlásilo ospalost, ve srovnání s 1 z 20, kdy risperidon byl podán samostatně a žádné, kdy lamotrigin byl podán samostatně.

Ve studii hodnotící 18 dospělých pacientů s bipolární afektivní poruchou I, kteří dostávali lamotrigin podle zavedeného dávkovacího režimu (100–400 mg/den), byly dávky aripiprazolu zvýšeny z 10 mg/den na cílovou dávku 30 mg/den v průběhu 7 dnů a poté se aripiprazol podával jednou denně po dobu dalších 7 dnů. Bylo pozorováno průměrné snížení C_{max} a AUC lamotriginu přibližně o 10 %.

In vitro studie ukázaly, že vznik primárního metabolitu lamotriginu, 2-N-glukuronidu, je minimálně inhibován koinkubací s amitriptylinem, bupropionem, klonazepamem, haloperidolem nebo lorazepamem. Výsledky těchto studií rovněž naznačují, že metabolismus lamotriginu pravděpodobně není inhibován klozapinem, fluoxetinem, fenelzinem, risperidonem, sertralinem nebo trazodonem. Navíc studie metabolismu bufuralolu s použitím lidských jaterních mikrozomů prokazují, že lamotrigin nevede k redukci clearance léčiv vylučovaných převážně pomocí CYP2D6.

Interakce zahrnující hormonální antikoncepci

Účinek hormonální antikoncepce na farmakokinetiku lamotriginu

Ve studii na 16 dobrovolnicích, kterým byla podávána kombinace perorálních kontraceptiv 30 μg ethinylestradiolu/150 μg levonorgestrelu v jedné tabletě, došlo k přibližně dvojnásobnému zvýšení clearance perorálně podávaného lamotriginu, které se projevilo průměrně 52 % a 39 % poklesem hodnot AUC a Cmax lamotriginu. Koncentrace sérového lamotriginu se postupně zvyšovaly v průběhu týdne bez aktivní medikace (“týden bez tablet”), přičemž koncentrace na konci týdne bez aktivní medikace byly před podáním další dávky dvojnásobně vyšší než při současném podávání lamotriginu a perorálních kontraceptiv (viz bod 4.4). Nemělo by být nutné upravovat doporučení pro eskalaci dávek lamotriginu pouze na základě užívání hormonální antikoncepce, ale udržovací dávku lamotriginu bude většinou třeba zvýšit nebo snížit při zahájení nebo ukončení podávání hormonální antikoncepce (viz bod 4.2).

Účinek lamotriginu na farmakokinetiku hormonálních kontraceptiv

Ve studii na 16 dobrovolnicích neměla dávka 300 mg lamotriginu při ustáleném stavu žádný účinek na farmakokinetiku ethinylestradiolové složky kombinovaných perorálních kontraceptiv. Byl však pozorován mírný vzestup perorální clearance levonorgestrelu vedoucí ke snížení AUC levonorgestrelu v průměru o 19 % a Cmax levonorgestrelu o 12 %. Plazmatické hodnoty FSH, LH a estradiolu během studie ukazovaly u některých žen na částečnou ztrátu suprese ovariální hormonální aktivity, ačkoliv sérové hodnoty progesteronu ukazovaly, že nebyl přítomen hormonální důkaz ovulace u žádné z 16 dobrovolnic. Dopad mírného zvýšení clearance levonorgestrelu a změny FSH a LH v séru na ovariální ovulační aktivitu není znám (viz bod 4.4). Účinky dávek lamotriginu jiných než 300 mg/den nebyly studovány a studie s jinými ženskými hormonálními přípravky nebyly prováděny.

Interakce zahrnující jiná léčiva

Ve studiích na 10 mužských dobrovolnících zvyšoval rifampicin clearance lamotriginu a snižoval poločas lamotriginu vzhledem k indukci jaterních enzymů odpovědných za glukuronidaci. U pacientů, kterým je současně podáván rifampicin, má být použit vhodný léčebný režim (viz bod 4.2).

Ve studiích na zdravých dobrovolnících snížily lopinavir/ritonavir přibližně na polovinu plazmatické koncentrace lamotriginu pravděpodobně indukcí glukuronidace. U pacientů užívajících současně léčbu s lopinavirem/ritonavirem má být použit vhodný léčebný režim (viz bod 4.2).

Ve studii se zdravými dospělými dobrovolníky snižoval atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg), podávaný po dobu 9 dnů, plasmatické AUC a Cmax lamotriginu (jednotlivá dávka 100 mg) průměrně o 32 % resp. 6 %. U pacientů, kteří dostávají souběžnou léčbu atazanavirem/ritonavirem, je třeba použít vhodný režim léčby (viz bod 4.2).

Ve studii se zdravými dospělými dobrovolníky snižoval paracetamol 1 g (čtyřikrát denně) plazmatickou AUC a C_{min} lamotriginu v průměru o 20 %, resp. 25 %.

Údaje z hodnocení *in vitro* ukazují, že lamotrigin, nikoliv však metabolit N(2)-glukuronid, je při potenciálně klinicky významných koncentracích inhibitorem organických kationtových transportérů 2 (organic cationic transporter 2, OCT 2). Tyto údaje ukazují, že lamotrigin je inhibitor OCT 2, s hodnotou IC50: 53,8 μM. Společné podávání lamotriginu s léčivými přípravky vylučovanými ledvinami, které jsou substráty OCT 2 (např. metformin, gabapentin a vareniklin), může mít za následek zvýšení plazmatických hladin těchto léčivých přípravků. Klinický význam tohoto nálezu nebyl jasně stanovený, avšak u pacientů, kterým jsou tyto léčivé přípravky podávány současně, je třeba postupovat s opatrností.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Riziko spojené s užíváním antiepileptik obecně

Ženám ve fertilním věku má podání doporučit specialista. V případě, že žena plánuje otěhotnět, je třeba přehodnotit potřebu antiepileptické léčby. U žen léčených na epilepsii je třeba se vyhnout náhlému přerušení antiepileptické léčby vzhledem k možnému výskytu křečí, které mohou mít závažné důsledky pro ženu a plod. Kdykoliv je to možné, má být preferována monoterapie, protože kombinovaná antiepileptická léčba může být spojena s vyšším rizikem výskytu vrozených malformací, než je tomu u monoterapie, v závislosti na dalších použitých antiepilepticích.

Riziko spojené s užíváním lamotriginu

Těhotenství

Velké množství dat u těhotných žen, které dostávaly lamotrigin v monoterapii v průběhu prvního trimestru těhotenství (více než 8 700), nenasvědčuje zásadnímu zvýšení rizika závažných kongenitálních malformací včetně rozštěpových vad obličeje. Studie na zvířatech prokázaly vývojovou toxicitu (viz bod 5.3).

Je-li léčba lamotriginem v období těhotenství považována za nezbytnou, doporučuje se podat nejnižší možnou terapeutickou dávku.

Lamotrigin je slabým inhibitorem dihydrofolátreduktázy, a proto teoreticky může vést ke zvýšení rizika poškození plodu cestou snížení hladiny kyseliny listové. Při plánování těhotenství a na počátku těhotenství má být zváženo podávání kyseliny listové.

Fyziologické změny během těhotenství mohou ovlivnit hladiny lamotriginu a/nebo jeho léčebné působení. V průběhu těhotenství bylo pozorováno snížení hladiny lamotriginu s možným rizikem ztráty kontroly epileptických záchvatů. Po porodu se hladiny lamotriginu mohou rychle zvýšit s rizikem výskytu nežádoucích účinků spojených s velikostí dávky, proto sérové hladiny lamotriginu mají být sledovány před, v průběhu a po období těhotenství a také krátce po porodu. Pokud je to nutné, dávka má být přizpůsobena tak, aby udržela sérové koncentrace lamotriginu na stejné úrovni jako před otěhotněním, nebo přizpůsobena klinické odpovědi. Navíc po porodu mají být sledovány na dávce závislé nežádoucí účinky.

Kojení

Data naznačují, že lamotrigin přestupuje do mateřského mléka ve velmi variabilních koncentracích, což má za následek celkové hladiny lamotriginu u kojenců odpovídající až přibližně 50 % hodnot u matky. Proto mohou u některých kojenců sérové koncentrace lamotriginu dosahovat hodnot, při kterých se již objevují farmakologické účinky.

Je třeba zvážit možné přínosy kojení oproti možnému riziku nežádoucích účinků, jež by se mohly vyskytnout u kojence. Pokud se žena rozhodne kojit, zatímco užívá lamotrigin, je třeba kojence sledovat pro možný výskyt nežádoucích účinků jako jsou sedace, vyrážka a nízký přírůstek tělesné hmotnosti.

Fertilita

V reprodukčních studiích u pokusných zvířat podávání lamotriginu nenarušilo fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Odezva na jakoukoli antiepileptickou farmakoterapii je individuální, pacienti užívající LAMOTRIX proto mají otázku řízení vozidel při epilepsii konzultovat se svým lékařem.

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Dvě studie na dobrovolnících prokázaly, že vliv lamotriginu na jemnou vizuálně motorickou koordinaci, pohyby očí, kývání těla a subjektivně pociťované sedativní účinky se nelišil od vlivu placeba. V klinických studiích s lamotriginem byly hlášeny nežádoucí účinky neurologického charakteru, jako závrať a diplopie, proto před řízením motorového vozidla nebo obsluhou strojů musí pacienti zjistit, jak je léčba LAMOTRIXEM ovlivňuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pro indikace epilepsie a bipolární poruchy vycházejí z dostupných údajů z kontrolovaných klinických studií a dalších klinických zkušeností jsou uvedeny v tabulce níže. Kategorie četností jsou odvozené z kontrolovaných klinických studií [monoterapie epilepsie (označené †) a bipolární porucha (označené §)]. Tam, kde se kategorie četností liší mezi údaji z klinických studií s epilepsií a bipolární poruchou, je zobrazena nejvíce konzervativní četnost. Tam, kde nejsou k dispozici údaje z kontrolovaných klinických studií, jsou kategorie četností odvozeny z dalších klinických zkušeností.

Pro přehlednost byla použita následující klasifikace nežádoucích účinků: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Poruchy krve a lymfatického systému	Hematologické abnormality[1] včetně neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, pancytopenie, aplastické anémie, agranulocytózy	Velmi vzácné
	Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH) (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
	Lymfadenopatie[1], pseudolymfom	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní syndrom[2]	Velmi vzácné
	Hypogamaglobulinémie	Není známo
Psychiatrické poruchy	Agresivita, podrážděnost	Časté
	Zmatenost, halucinace, tiky (motorické a/nebo vokální tiky)	Velmi vzácné
	Noční můry	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy†§	Velmi časté
	Somnolence†§, závrať†§, tremor†, nespavost†, agitovanost§	Časté
	Ataxie†	Méně časté
	Nystagmus†	Vzácné
	Aseptická meningitida (viz bod 4.4)	Vzácné
	Labilita, pohybové poruchy, zhoršení Parkinsonovy choroby[3], extrapyramidové účinky, choreoatetóza†, zvýšení četnosti záchvatů	Velmi vzácné
Poruchy oka	Diplopie†, rozmazané vidění†	Méně časté
	Konjunktivitida	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost†, zvracení†, průjem†, sucho v ústech§	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Jaterní selhání, jaterní dysfunkce[4], zvýšení hodnot jaterních testů	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní vyrážka[5†§]	Velmi časté
	Alopecie, fotosenzitivní reakce	Méně časté

	Stevens-Johnsonův syndrom[§]	Vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	Velmi vzácné
	Léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie[§]	Časté
	Lupoidní reakce	Velmi vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Tubulointersticiální nefritida, syndrom tubulointersticiální nefritidy a uveitidy	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava[†], bolest[§], bolest zad[§]	Časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

[1]Abnormální hematologické nálezy a lymfadenopatie mohou, ale nemusí, být spojeny s lékovou reakcí s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)/syndromem přecitlivělosti (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití a Poruchy imunitního systému).

[2]Vyrážka byla hlášena také jako tohoto syndromu, který je známý také jako DRESS. Tento stav je charakterizován proměnlivým obrazem systémových příznaků zahrnujících horečku, lymfadenopatii, otok obličeje a abnormální hematologické, jaterní a ledvinové nálezy. Tento syndrom může nabýt nejrůznějších stupňů klinické závažnosti a vzácně může vést k diseminované intravaskulární koagulaci a multiorgánovému selhání. Je důležité upozornit na to, že časná manifestace přecitlivělosti (např. horečka, lymfadenopatie) může být přítomna i bez zjevné vyrážky. Objeví-li se takovéto příznaky, má být pacient okamžitě vyšetřen, a jestliže nelze prokázat jejich jinou příčinu, má se zastavit podávání lamotriginu (viz bod 4.4).

[3]Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny během jiných klinických zkušeností. Existují údaje o tom, že lamotrigin může zhoršit parkinsonské symptomy u pacientů s již dříve existující Parkinsonovou chorobou, a ojedinělá hlášení extrapyramidových účinků a choreoatetózy u pacientů bez této diagnózy.
[4]Jaterní dysfunkci lze obvykle očekávat společně s hypersensitivní reakcí, ale byl hlášen výskyt izolovaných případů bez zjevných příznaků hypersensitivity.

[5]V klinických studiích u dospělých pacientů se kožní vyrážka objevovala až u 8–12 % pacientů užívajících lamotrigin a u 5–6 % pacientů užívajících placebo. Kožní vyrážky vedly k ukončení léčby lamotriginem u 2 % pacientů. Vyrážka, obvykle makulopapulózního vzhledu, se obvykle objevovala během osmi týdnů po zahájení léčby lamotriginem a vymizela po vysazení lamotriginu (viz bod 4.4).

Byly hlášeny závažné potenciálně život ohrožující kožní reakce zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu (Lyellův syndrom) a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). I když u většiny postižených po vysazení lamotriginu tyto syndromy ustoupily, u některých pacientů zůstalo ireverzibilní zjizvení a vyskytly se vzácné případy úmrtí v souvislosti s touto komplikací (viz bod 4.4).

Zdá se, že celkové riziko vyrážky úzce souvisí:

- s vysokými úvodními dávkami lamotriginu a s překročením doporučeného zvyšování jeho dávkování (viz bod 4.2)
- se souběžným užíváním valproátu (viz bod 4.2).

U pacientů dlouhodobě léčených lamotriginem byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin. Mechanismus, kterým lamotrigin ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

Bylo popsáno akutní požití dávek přesahujících desetinásobek až dvacetinásobek maximální terapeutické dávky, včetně smrtelných případů. Příznaky předávkování zahrnovaly nystagmus, ataxii, poruchy vědomí, epileptické záchvaty typu grand-mal a kóma. U předávkovaných pacientů bylo také pozorováno prodloužení komplexu QRS (zpoždění přenosu komorového vzruchu) a prodloužení intervalu QT. Prodloužení komplexu QRS na více než 100 ms může být spojeno se závažnější toxicitou.

Léčba

Pacient, u něhož došlo k předávkování, má být hospitalizován a má mu být poskytnuta vhodná podpůrná léčba. Je-li to indikováno, má být poskytnuta léčba s cílem snížit absorpci (aktivní uhlí). O dalších krocích je třeba rozhodnout podle klinického stavu s přihlédnutím k potenciálním účinkům na srdeční převodní systém (viz bod 4.4). Použití intravenózní lipidové terapie může být zváženo k léčbě kardiotoxicity, která nedostatečně reaguje na hydrogenuhličitan sodný. S hemodialýzou jako léčbou v případě předávkování nejsou zkušenosti. U 6 dobrovolníků s renálním selháním, kteří byli dialyzovaní po dobu 4 hodin, bylo z celkového množství lamotriginu odstraněno z těla 20 % (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antiepileptika

ATC kód: N03AX09

Mechanismus účinku

Výsledky farmakologických studií svědčí o tom, že lamotrigin je frekvenčně a napěťově závislým („use- and voltage- dependent") blokátorem napěťově řízených sodíkových kanálů. Způsobem závislým na frekvenci a napětí blokuje rychle opakované výboje akčních potenciálů na neuronech a inhibuje uvolňování glutamátu (neurotransmiter, který hraje klíčovou úlohu při vzniku epileptických záchvatů). Tyto účinky pravděpodobně přispívají k antikonvulzívním vlastnostem lamotriginu.

Naopak mechanismus, kterým je lamotrigin účinný v léčbě bipolární poruchy, nebyl stanoven, ačkoliv interakce se sodíkovými kanály ovládanými napětím je patrně důležitá.

Farmakodynamika

Ve studiích uspořádaných ke zhodnocení účinků léčiv na centrální nervový systém se výsledky získané po aplikaci dávek 240 mg lamotriginu podaných zdravým dobrovolníkům nelišily od výsledků po aplikaci placeba, zatímco jak fenytoin v dávce 1000 mg, tak diazepam v dávce 10 mg, významně narušily jemnou vizuálně motorickou koordinaci a pohyby očí, zvětšily kývání těla a navodily subjektivní sedativní příznaky.

V jiné studii jednotlivé perorální dávky 600 mg karbamazepinu významně narušily jemnou vizuálně motorickou koordinaci a pohyby očí, zvětšily kývání těla a zrychlily srdeční frekvenci, zatímco výsledky získané po aplikaci lamotriginu v dávkách 150 mg a 300 mg se nelišily od výsledků po aplikaci placeba.

Klinická účinnost a bezpečnost

Prevence výskytu epizod poruchy nálady u pacientů s bipolární poruchou

Účinnost lamotriginu v prevenci výskytu epizod poruchy nálady u pacientů s bipolární poruchou typu I byla hodnocena ve dvou klinických studiích.

Studie SCAB2003 byla multicentrickou, dvojitě zaslepenou, placebem a lithiem kontrolovanou, randomizovanou studií s fixní dávkou zaměřenou na dlouhodobou prevenci relapsů a rekurencí výskytu depresí a/nebo výskytu manických projevů u pacientů s bipolární poruchou typu I, kteří měli recentní nebo současně probíhající depresivní epizodu. Po úvodní stabilizaci lamotriginem v monoterapii nebo přídatné léčbě byli pacienti náhodně přiřazeni do jedné z pěti terapeutických skupin: lamotrigin (50, 200, 400 mg/den), lithium (hladina v séru od 0,8 do 1,1 mmol/l) nebo placebo po dobu maximálně 76 týdnů (18 měsíců). Primárním sledovaným parametrem byla "doba do intervence pro poruchu nálady"(TIME), kde intervencí byla buď přídatná farmakoterapie, nebo elektrokonvulzivní léčba (ECT). Studie SCAB2006 měla podobnou strukturu jako studie SCAB2003, ale od studie SCAB2003 se lišila hodnocením flexibilní dávky lamotriginu (100 až 400 mg/den) a zahrnutím pacientů s bipolární poruchou typu I, u kterých v nedávné době proběhla nebo v současnosti probíhá manická epizoda. Výsledek je znázorněn v Tabulce 7.

Tabulka 7: Souhrn výsledků ze studií zkoumajících účinnost lamotriginu v prevenci výskytu epizod poruchy nálady u pacientů s bipolární poruchou typu I

„Poměr" pacientů bez příznaků v 76. týdnu						
	Studie SCAB2003 Bipolar I			**Studie SCAB2006 Bipolar I**		
Vstupní kritéria	Velká depresivní epizoda			Velká manická epizoda		
	Lamotrigin	Lithium	Placebo	Lamotrigin	Lithium	Placebo
bez intervence	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
p-value Log rank test	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Bez depresí	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
p-value Log rank test	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
bez mánie	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
p-value Log rank test	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

Podpůrné analýzy doby do výskytu první depresivní epizody a doby do výskytu prvních příznaků mánie/hypománie nebo smíšených epizod prokázaly, že pacienti léčení lamotriginem mají výrazně delší dobu k výskytu první epizody deprese, než pacienti s placebem, a rozdíly léčby z hlediska času do výskytu mánie/hypománie, nebo smíšených epizod nebyly statisticky významné.

Účinnost lamotriginu v kombinaci s přípravky stabilizujícími náladu nebyly odpovídajícím způsobem sledovány.

Pediatrická populace

Děti od 1 do 24 měsíců

Účinnost a bezpečnost přídatné léčby u pacientů ve věku 1 až 24 měsíců s parciálními záchvaty byly sledovány v malé dvojitě zaslepené placebem kontrolované vyřazovací studii. Léčba byla zahájena

u 177 jedinců s dávkovacím titračním schématem podobným jako u dětí ve věku 2 až 12 let. Lamotrigin 2 mg tablety jsou nejnižší dostupnou silou, proto bylo standardní dávkovací schéma v některých případech upraveno během titrační fáze (například podáním 2 mg tablety obden, pokud vypočtená dávka byla nižší než 2 mg). Plazmatické hladiny byly měřeny na konci 2. týdne titrace a následující dávka byla buď ponechána, nebo byla snížena, pokud koncentrace přesáhla 0,41 μg/ml, tj. očekávanou koncentraci u dospělých ve stejném čase. Snížení dávky až o 90 % bylo nutné u některých pacientů na konci 2. týdne. 38 respondérů (> 40% snížení četnosti výskytu křečí) bylo randomizováno k léčbě placebem nebo k pokračování léčby lamotriginem. Podíl jedinců, u kterých došlo k selhání léčby, byl 84 % (16/19 jedinců) ve skupině s placebem a 58 % (11/19 jedinců) ve skupině s lamotriginem. Rozdíl nebyl statisticky významný: 26,3 %, CI95% - 2,6 % <> 50,2 %; p=0,07.

Celkem 256 jedinců ve věku mezi 1 až 24 měsíci bylo léčeno lamotriginem v dávkovacím rozmezí od 1 do 15 mg/kg/den po dobu až 72 týdnů. Bezpečnostní profil lamotriginu byl u dětí ve věku 1 měsíce až 2 roky podobný profilu u starších dětí kromě toho, že bylo hlášeno klinicky signifikantní zhoršení křečí (>= 50 %) častěji u dětí mladších 2 let (26 %) ve srovnání se staršími dětmi (14 %).

Lennox-Gastautův syndrom

Nejsou k dispozici žádné údaje pro monoterapii záchvatů spojených s Lennox-Gastautovým syndromem.

Prevence výskytu epizod poruchy nálady u dětí (10–12 let věku) a dospívajících (13–17 let věku)

Multicentrická, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená, randomizovaná, vyřazovací studie s paralelními skupinami hodnotila účinnost a bezpečnost lamotriginu IR jako přídatné udržovací léčby k oddálení epizod poruch nálady dětí a dospívajících mužského a ženského pohlaví (ve věku 10–17 let), které byly diagnostikovány s bipolární poruchou typu I a u kterých byla zaznamenána úleva nebo zlepšení bipolární epizody během léčby lamotriginem v kombinaci s jiným souběžně podávaným antipsychotikem nebo jinými náladu stabilizujícími léky. Výsledek primární analýzy účinnosti (doba do výskytu bipolární epizody - TOBE) nedosáhl statistické významnosti (p = 0,0717), takže účinnost nebyla prokázána. Kromě toho bezpečnostní výsledky ukázaly nárůst hlášení sebevražedného chování u lamotriginem léčených pacientů: 5 % (4 pacienti) v lamotriginové větvi v porovnání s 0 u placeba (viz bod 4.2).

Studie vlivu lamotriginu na srdeční převodní systém

Studie na zdravých dospělých dobrovolnících hodnotily vliv opakovaných dávek lamotriginu (až 400 mg/den) na srdeční převodní systém pomocí 12-svodového EKG. Nedošlo ke klinicky signifikantním účinkům lamotriginu na interval QT ve srovnání s placebem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Lamotrigin se rychle a beze zbytku vstřebává ze střeva a nepodléhá významné metabolizaci při prvním průchodu játry. Maximálních plazmatických koncentrací dosahuje lamotrigin asi 2,5 hodiny po perorálním podání. Po požití potravy se doba nutná k dosažení maximálních koncentrací poněkud prodlouží, avšak rozsah vstřebávání není ovlivněn. Existuje značné interindividuální kolísání v hodnotách stálých maximálních koncentrací, na druhé straně se však individuální koncentrace mění zřídka.

Distribuce

Na plazmatické bílkoviny se váže přibližně 55 % lamotriginu. Je velmi nepravděpodobné, že by uvolnění z vazby na plazmatické bílkoviny mohlo navodit toxické projevy.

Distribuční objem je 0,92 až 1,22 l/kg.

Biotransformace

UDP-glukuronyltransferázy byly identifikovány jako enzymy odpovědné za metabolismus lamotriginu. Lamotrigin navozuje svůj vlastní metabolismus v mírném rozsahu závislém na dávce. Neexistuje však důkaz o tom, že by lamotrigin ovlivňoval farmakokinetiku ostatních antiepileptik, a údaje svědčí o tom, že pravděpodobně nedochází k interakci mezi lamotriginem a přípravky metabolizovanými enzymy cytochromu P450.

Eliminace

Průměrná clearance za ustáleného stavu představuje u zdravých dospělých 30 ml/min. Clearance lamotriginu je hlavně metabolická s následným vylučováním glukuronidovaných metabolitů do moče. Méně než 10 % lamotriginu se vylučuje močí beze změny. Pouze asi 2 % metabolitů lamotriginem se vylučuje stolicí. Clearance a poločas rozpadu nezávisejí na dávce. Průměrný poločas eliminace u zdravého dospělého člověka je přibližně 33 hodin (v rozsahu 14 až 103 hodin). Ve studii jedinců s Gilbertovým syndromem se průměrná clearance snížila v porovnání s normálními koncentracemi o 32 %, avšak hodnoty byly v rozmezí pozorovaném u celkové populace.

Poločas eliminace lamotriginu je do značné míry ovlivňován průvodní medikací. Průměrný poločas se při souběžném podávání lamotriginu a léčiv stimulujících enzymy, jakými jsou karbamazepin a fenytoin, snižuje přibližně na 14 hodin a při podávání lamotriginu pouze s valproátem se zvyšuje v průměru na 70 hodin (viz bod 4.2).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika lamotriginu je lineární až do 450 mg, což byla nejvyšší testovaná dávka.

Zvláštní skupiny pacientů

Děti

Clearance lamotriginu přepočtená na tělesnou hmotnost je vyšší u dětí než u dospělých. Nejvyšší hodnoty clearance je dosaženo u dětí mladších než 5 let. Poločas lamotriginu je obecně kratší u dětí než u dospělých, s průměrnou hodnotou přibližně 7 hodin, pokud se lamotrigin podává spolu s léčivy stimulujícími jaterní enzymy, jakými jsou karbamazepin a fenytoin. Při současném podávání valproátu se u dětí poločas zvyšuje na 45 až 50 hodin (viz bod 4.2).

Kojenci ve věku 2 až 26 měsíců

U 143 pediatrických pacientů ve věku 2 až 26 měsíců, vážících 3 až 16 kg, byla clearance snížená ve srovnání se staršími dětmi se stejnou tělesnou váhou užívajícími podobné perorální dávky přepočtené na kg tělesné hmotností. Průměrný poločas vyloučení byl odhadován na 23 hodiny u kojenců mladších než 26 měsíců léčených induktory enzymů, 136 hodin při souběžném užití s valproátem a 38 hodin u jedinců léčených bez induktorů/inhibitorů enzymů. Individuální odlišnost perorální clearance byla vysoká u skupiny pediatrických pacientů ve věku 2 až 26 měsíců (47 %). Předpokládané sérové koncentrace u dětí od 2 do 26 měsíců byly obecně ve stejném rozsahu, jako u starších dětí, ačkoliv je pravděpodobné, že vyšší hladiny C_{max} budou pozorovány u některých dětí s tělesnou hmotností menší než 10 kg.

Starší pacienti

Výsledky farmakokinetických analýz mladších a starších pacientů s epilepsií, zaznamenaných ve stejných studiích ukazují, že clearance lamotriginu se nezměnila v klinicky významném rozsahu. Po jednotlivých dávkách klesla předpokládaná clearance o 12 % z 35 ml/min ve věkové skupině 20 let a na 31 ml/min ve věkové skupině 70 let. Pokles po 48 týdenní léčbě byl 10 %, ze 41 na 37 ml/min ve skupině mladších i starších pacientů. Navíc, farmakokinetika lamotriginu byla zkoumána u 12 zdravých starších dobrovolníků po užití 150 mg jednorázové dávky lamotriginu. Průměrná clearance starších pacientů (0,39 ml/min/kg) se pohybuje v rozsahu průměrných hodnot clearance (od 0,31 do 0,65 ml/min/kg) získaných z devíti klinických studií na jiných než starších pacientech po podání jednorázové dávky pohybující se od 30 do 450 mg.

Porucha funkce ledvin

Dvaceti dobrovolníkům s chronickou renální insuficiencí a dalším šesti hemodialyzovaným pacientům byla podávána jednotlivá dávka 100 mg lamotriginu. Průměrná clearance byla 0,42 ml/min/kg (u pacientů s chronickou renální insuficiencí), 0,33 ml/min/kg (v období mezi hemodialýzami) a 1,57 ml/min/kg (v průběhu hemodialýz) ve srovnání se zdravými dobrovolníky, kde byla tato hodnota 0,58 ml/min/kg. Průměrný poločas eliminace byl 42,9 hodin (u pacientů s chronickou renální insuficiencí), 57,4 hodin (v období mezi hemodialýzami) a 13 hodin (v průběhu hemodialýz) ve srovnání se zdravými dobrovolníky, kde byla tato hodnota 26,2 hodin. Z celkového množství lamotriginu v těle bylo v průměru 20 % (rozmezí = 5,6 až 35,1) eliminováno hemodialýzou v průběhu čtyř hodin. Úvodní dávka pro tyto pacienty se má řídit původní medikací. Udržovací dávka má být snížená u pacientů s významným snížením renálních funkcí (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Byly provedeny farmakokinetické studie s jednorázovou dávkou na 24 pacientech s různým stupněm jaterního poškození a na 12 zdravých dobrovolnících sloužících jako kontrolní skupina. Střední hodnota clearance lamotriginu byla 0,31, 0,24 nebo 0,10 ml/min/kg ve skupinách se stupněm jaterního poškození A, B nebo C stupně (podle Child-Pughovy klasifikace) jaterního poškození ve srovnání s 0,34 ml/min/kg ve skupině zdravých dobrovolníků. Úvodní vzestupné a udržovací dávky mají obecně být snížené u pacientů se středně závažným až závažným poškozením jater (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie farmakologické bezpečnosti, toxicity opakovaných dávek, genotoxicity a karcinogenity klinické studie neodhalily zvláštní nebezpečí pro lidi.

Studie reprodukční a vývojové toxicity u hlodavců a králíků neprokázaly teratogenní účinky, ale bylo pozorováno snížení hmotnosti plodu a opožděná osifikace skeletu při vystavení nižším nebo stejným dávkám očekávaným u klinické expozice. Vyšší expoziční hladiny nemohly být testovány na zvířatech vzhledem k maternální toxicitě, teratogenní potenciál lamotriginu nebyl určen pro dávky vyšší, než odpovídají klinické expozici.

Při podání lamotriginu v pozdějším období gestace byla pozorována u potkanů zvýšená fetální a postnatální mortalita. Tyto účinky byly pozorovány při dávkách nižších než je očekávaná klinická expozice.

U mladých potkanů byl pozorován vliv na učení v Bielově testu bludiště, mírné zpoždění v oddělení žaludu od předkožky, na průchodnost vagíny a snížení postnatálního tělesného váhového přírůstku u F1 zvířat při expozici nižší než je terapeutická expozicí u dospělých lidí, na základě plochy povrchu těla.

V experimentálních studiích na zvířatech nebylo pozorováno zhoršení fertility způsobené lamotriginem. Lamotrigin snížil u potkanů hladiny kyseliny listové u plodu. Nedostatek kyseliny listové je pravděpodobně spojen se zvýšeným rizikem výskytu vrozených malformací u zvířat i u lidí.

Lamotrigin způsobil inhibici závislou na dávce u koncového hERG kanálu u lidských zárodečných ledvinových buněk. IC50 bylo přibližně devětkrát nad maximální terapeutickou koncentrací. Lamotrigin nezpůsobil prodloužení intervalu QT u zvířat při vystavení přibližně dvojnásobné maximální terapeutické koncentraci. V klinických studiích nebyl přítomen žádný klinicky významný účinek lamotriginu na interval QT u zdravých dospělých dobrovolníků (viz bod 5.1).

Studie *in vitro* ukazují, že lamotrigin vykazuje antiarytmickou aktivitu třídy IB v terapeuticky relevantních koncentracích. Inhibuje lidské srdeční sodíkové kanály s rychlým nástupem a kompenzací kinetiky a silnou závislostí na napětí, stejně jako jiná antiarytmika třídy IB. Při terapeutických dávkách lamotrigin nezpomalil komorové vedení (nedošlo k rozšíření QRS) u zdravých jedinců v důkladné studii QT; nicméně u pacientů s klinicky významným strukturálním nebo funkčním srdečním onemocněním by mohl lamotrigin potenciálně zpomalit vedení komor (rozšířit QRS) a vyvolat proarytmii (viz bod 4.4).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktózy

mikrokrystalická celulóza

sodná sůl karboxymethylškrobu

povidon

magnesium-stearát

žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr.

Velikost balení:

LAMOTRIX 25 mg	20, 30, 50 nebo 100 tablet
LAMOTRIX 50 mg	20, 30, 50 nebo 100 tablet
LAMOTRIX 100 mg	20, 30, 50 nebo 100 tablet
LAMOTRIX 200 mg	20, 30, 50 nebo 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

LAMOTRIX 25 mg: 21/659/07-C

LAMOTRIX 50 mg: 21/660/07-C

LAMOTRIX 100 mg: 21/661/07-C

LAMOTRIX 200 mg: 21/662/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 10. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 4. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 10. 2023